

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ВОЛЮВЕН
(VOLUVEN®)

Склад:

діюча речовина: 100 мл розчину містить 6 г гідроксіетилового крохмалю 130/0,4 і 0,9 г натрію хлориду;
допоміжні речовини: кислота хлористоводневарозведена, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Фармакотерапевтична група. Кровозамінники та перфузійні розчини.

Код АТС В05А А07.

Клінічні характеристики.

Показання.

Гіповолемія, спричинена гострою крововтратою, у випадках, коли застосування тільки кристалоїдів вважається недостатнім.

Протипоказання.

Сепсис, тяжкі захворювання печінки; відома підвищена індивідуальна чутливість до гідроксіетилового крохмалю; клінічні захворювання, деоб'ємнеперевантаження є потенційною проблемою, особливо у разі набряку легенів та застійної серцевої недостатності; вже наявні порушення коагуляції та згортання крові; внутрішньочерепна кровотеча; ниркова недостатність чи замісна ниркова терапія; тяжка гіпернатріємія або тяжка гіперхлоремія. Протипоказано пацієнтам з опіками та критично хворим пацієнтам із-за ризику ураження нирок та смерті.

Спосіб застосування та дози.

Тільки для внутрішньовенного введення.

Добова доза та швидкість інфузії залежать від об'єму крововтрати, підтримки або відновлення гемодинаміки та від гемодилуції (ефекту розбавлення). Волювен можна вводити повторно протягом кількох днів.

Перші 10 – 20 мл препарату потрібно вводити повільно. Пацієнт має знаходитись під пильним наглядом через можливі анафілактичні/анафілактоїдні реакції.

Доза для дорослих.

До 50 мл розчину Волювен на кг маси тіла (еквівалентно 3 г гідроксіетилкрохмалю та 7,7 мЕкв натрію на кг маси тіла). Це еквівалентно 3500 мл розчину Волювен для пацієнта вагою 70 кг.

Доза для дітей.

Дозування для дітей слід адаптувати до потреб у колоїдах конкретного пацієнта, з урахуванням перебігу захворювання, а також гемодинаміки та статусу гідратації.

41 новонародженому та дитині віком до 2 років була введена середня доза 16 ± 9 мл/кг.

31 дитині віком від 2 до 12 років була введена середня доза 36 ± 11 мл/кг.

Доза для підлітків віком від 12 років така ж, як доза для дорослих.

Побічні реакції.

Для оцінки частоти виникнення побічних ефектів використовується така класифікація: дуже часто: $\geq 1/10$; часто: $\geq 1/100$ і $< 1/10$; іноді: $\geq 1/1000$ і $< 1/100$; рідко: $\geq 1/10000$ і $< 1/1000$; дуже рідко: $< 1/10000$, частота невідома (оцінка не може бути проведена за наявними даними).

Порушення крові та лімфатичної системи. Рідко (при високих дозах): при введенні гідроксіетилового крохмалю через ефекти розведення можуть спостерігатися порушення згортання крові, які залежать від дози.

Порушення з боку імунної системи. Рідко: лікарські засоби, що містять гідроксіетиловий крохмаль (ГЕК), можуть спричинити анафілактичні/анафілактоїдні реакції (гіперчутливість, слабкі грипоподібні симптоми, брадикардія, тахікардія, бронхоспазм, некардіальний набряк легенів). Якщо виникли реакції гіперчутливості, введення препарату слід негайно припинити та провести відповідні лікувальні та підтримуючі заходи, поки симптоми не будуть усунуті.

Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин. Часто (залежно від дози): тривале введення високих доз гідроксіетилового крохмалю може викликати свербіж, який є відомим побічним ефектом ГЕК.

Дослідження. Часто (залежно від дози): під час введення ГЕК може підвищуватися рівень амілази в сироватці крові, що може вплинути на визначення діагнозу панкреатиту.

Підвищена амілаза через утворення фермент-субстратного комплексу амілази та ГЕК обумовлює повільну елімінацію і не повинна розглядатися при діагностиці панкреатиту.

Часто (залежно від дози): при високих дозах ефекти розведення можуть призвести до відповідного розведення компонентів крові, таких як факторів згортання крові та інших білків плазми та зменшення гематокриту.

Передозування.

Як і при введенні інших плазмозамінних розчинів, передозування Волювену може призвести до перевантаження системи кровообігу (наприклад, до набряку легенів). У цьому випадку інфузію необхідно негайно припинити і, при необхідності, ввести діуретик.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Є обмежені дані клінічних досліджень одноразового застосування Волювену вагітним жінкам, що перенесли кесарів розтин із спінальною анестезією. Негативного впливу на пацієнтку та новонародженого виявлено не було.

Частота виникнення гіпотензії значно нижче після застосування Волювену у поєднанні з кристалоїдами, ніж після застосування тільки кристалоїдів (36,6 % порівняно з 55,3 %). Загальна оцінка ефективності показує значні переваги застосування ГЕК у профілактиці гіпотензії та у випадках серйозних гіпотонічних ускладнень у порівнянні з кристалоїдними розчинами.

Дослідження на тваринах не виявили прямого або опосередкованого несприятливого впливу на перебіг вагітності, розвиток ембріона/плода, пологи і постнатальний розвиток. Також не спостерігалось ознак тератогенності.

Волювен можна застосовувати під час вагітності тільки у випадках, коли очікувана користь від лікування переважає можливий ризик для плода.

За винятком кесаревого розтину, немає інформації про застосування Волювену під час пологів. Волювен слід застосовувати, якщо це дійсно потрібно.

Не відомо, чи препарат виділяється в материнське молоко. Оскільки багато препаратів виділяється в материнське молоко, слід проявляти обережність при введенні Волювену.

Діти.

Дозування для дітей слід адаптувати до потреб у колоїдах конкретного пацієнта, з урахуванням основного захворювання, гемодинаміки і статусу гідратації.

В одному дослідженні новонароджені та діти віком до 2 років, які перенесли планові операції, були рандомізовані для введення Волювену (N = 41) або 5% альбуміну (N = 41). Була введена середня доза Волювену 16 ± 9 мл/кг.

У додатковому випробуванні діти віком від 2 до 12 років, які перенесли операцію на серці, були рандомізовані для введення Волювену (N = 31) або 5% альбуміну (N = 30). Була введена середня доза 36 ± 11 мл/кг.

Застосування Волювену підліткам віком від 12 років підтверджується даними відповідних та контрольованих досліджень Волювену у дорослих.

Особливості застосування.

Виникнення анафілактичних/анафілактоїдних реакцій, таких як гіперчутливість, слабкі грипоподібні симптоми, брадикардія, тахікардія, бронхоспазм, некардіальний набряк легенів, пов'язували з розчинами, що містять гідроксіетилловий крохмаль. Якщо виникли реакції гіперчутливості, введення препарату слід негайно припинити та провести відповідні лікувальні та підтримуючі заходи, поки симптоми не будуть усунуті.

При появі ознак ураження нирок застосування ГЕК необхідно негайно припинити.

Потрібно продовжувати стежити за функцією нирок у госпіталізованих пацієнтів принаймні 90 днів.

Випадки, коли виникала необхідність проведення замісної ниркової терапії, спостерігалися у період до 90 днів після інфузії ГЕК.

При моніторингу стану коагуляції у пацієнтів, які перенесли операцію на відкритому серці в поєднанні зі штучним кровообігом, повідомлялося про крововтрату у цієї категорії пацієнтів при застосуванні інших розчинів ГЕК.

Застосування Волювену слід припинити при перших ознаках клінічно значущої коагулопатії.

Слід уникати перевантаження рідиною, коригувати дозування пацієнтам із серцевою та нирковою дисфункцією.

Потрібно регулярно оцінювати об'ємний стан та швидкість інфузії під час лікування, особливо у пацієнтів із серцевою недостатністю або тяжкою нирковою дисфункцією.

У разі тяжкої дегідратації спочатку призначаються розчини кристалодів. Як правило, потрібно вводити достатньо рідини, щоб уникнути зневоднення. Особливу увагу слід приділяти пацієнтам з порушенням обміну електролітів.

Клінічна оцінка та періодичні лабораторні дослідження необхідні для контролю балансу рідини, концентрацій електролітів у сироватці, функції нирок, основно-кислотного балансу та параметрів коагуляції під час тривалої парентеральної терапії або якщо стан пацієнта вимагає такої оцінки. Потрібно контролювати функцію печінки у пацієнтів, які отримують розчини ГЕК, включаючи Волювен.

На сьогодні відсутні надійні дані щодо безпеки довгострокового застосування ГЕК пацієнтам після хірургічних втручань і пацієнтам з травмами.

Перед призначенням ГЕК таким хворим необхідно ретельно зважити очікувану користь та невизначеність щодо довгострокової безпеки, а також розглянути можливість альтернативного лікування.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Волювен не впливає на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Випадки взаємодії Волювену з іншими лікарськими засобами невідомі.

Під час введення препарату може тимчасово підвищуватися рівень амілази в сироватці крові, що може вплинути на визначення діагнозу панкреатиту.

При високих дозах ефекти розведення можуть призвести до зниження рівня факторів згортання крові та інших білків плазми і зменшення гематокриту.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Активний інгредієнт Волювену – гідроксіетилловий крохмаль 130/0,4 – похідне крохмалю кукурудзи воскової стиглості, складається з полімеру глюкози (амілопектину). Волювен – синтетичний колоїд для поповнення об'єму. Його фармакологічні властивості залежать від молярного заміщення у гідроксіетильних групах (0,4), середньої молекулярної маси (130000 Да), концентрації (6%), співвідношення заміщення (співвідношення C2/C6) близько 9:1, а також дозування та швидкості інфузії. Щоб описати молекулярну масу та характеристики молярного заміщення гідроксіетилового крохмалю в Волювені, сполуку позначають як гідроксіетилловий крохмаль 130/0,4. Низьке молярне заміщення, середня молекулярна маса та вузький молекулярно-масовий розподіл ГЕК 130/0,4, що міститься в Волювені, сприяють його корисному впливу на фармакокінетику та внутрішньосудинний об'єм.

Інфузія 500 мл Волювену, проведена протягом 30 хвилин добровольцям, призводила до платоподібного збільшення об'єму приблизно на 100% від введеного об'єму, який зберігався від 4 до 6 годин.

Ізоволемічний обмін крові з Волювеном підтримує об'єм крові протягом принаймні 6 годин.

Фармакокінетика.

Фармакокінетика гідроксіетилкрохмалів має складний характер і залежить від молекулярної маси та, головним чином, від ступеня молекулярного заміщення речовини та співвідношення заміщення (співвідношення C2/C6). Після внутрішньовенного введення гідроксіетилового крохмалю, молекули розміром менше порога виведення (60000-70000 Да) швидко виводяться із сечею, а більші молекули розщеплюються α -амілазою плазми крові, після чого теж виводяться нирками.

Середня молекулярна маса Волювену у перші хвилини після інфузії становить у плазмі крові *in vivo* 70000-80000 Да і залишається вище порога виведення протягом усього періоду лікування.

Об'єм розподілу становить 5,9 літра. Протягом 30 хвилин інфузії Волювену його концентрація у плазмі крові становить 75 % від максимальної, а через 6 годин знижується до 14 %. При одноразовому введенні 500 мл Волювену молекули гідроксіетилового крохмалю повністю виводяться з організму через 24 години. Після введення 500 мл препарату Волювен його кліренс в плазмі крові становить 31,4 мл/хв, AUC – 14,3 мг/мл/год, що показує нелінійну фармакокінетику.

Після одноразового введення 500 мл препарату час його напіввиведення із плазми крові у першій фазі становить 1,4 години, а в другій фазі – 12,1 години.

У хворих зі стабільними порушеннями функцій нирок (від слабких до тяжких), при однаковій введеній дозі препарату 500 мл, величина AUC виросла у 1,7 разу (95 % довірчий інтервал 1,44 та 2,07) у хворих із кліренсом креатиніну КК <50 мл/хв, порівняно з хворими з КК >50 мл/хв. Порушення функції нирок не впливало на час напіввиведення у кінцевій фазі виведення і на величину максимальної концентрації ГЕК у плазмі крові. При КК \geq 30 мл/хв із сечею виводилося 59 % введеної дози препарату, а при КК 15-30 мл/хв – 51 %. Рівні Волювену в плазмі повністю повертались до вихідних значень через 24 години після інфузії.

Навіть при щоденному введенні добровольцям 500 мл 10 % розчину ГЕК 130/0,4 протягом 10 днів істотного накопичення речовини у плазмі крові не було виявлено.

У додатковому фармакокінетичному дослідженні вісім стабільних пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності (ТСНН) отримали одну дозу 250 мл (15 г) ГЕК 130/0,4 (6%).

3,6 г (24%) від дози ГЕК були виведені протягом 2 годин сеансу гемодіалізу (500 мл діалізата на хвилину, фільтр HD Highflux FX 50, Fresenius Medical Care, Німеччина). Після 24 годин середня концентрація ГЕК в плазмі була 0,7 мг/мл. Після 96 годин середня концентрація ГЕК в плазмі була 0,25 мг/мл.

ГЕК 130/0,4 (6%) протипоказаний пацієнтам, які отримують гемодіаліз.

Фармакокінетичні дані щодо хворих з печінковою недостатністю, педіатричних та геріатричних пацієнтів відсутні. Вплив статі на фармакокінетику Волювену 6% не був вивчений.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин.

Термін придатності.

5 років у поліетиленових флаконах.

3 роки в мішках **Freeflex®** з двома портами.

Умови зберігання.

Зберігати у захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С. Не заморозувати! Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Поліетиленові флакони по 500 мл: по 10 флаконів у картонній коробці.

Мішки **Freeflex®** з двома портами по 250 мл № 30 у картонній коробці або № 1.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Фрезеніус Кабі Дойчланд ГмбХ.

Місцезнаходження.

ВеркФрідберг, Фрезеніус Штрассе1, D-61169 Фрідберг, Німеччина.

Заявник.

Фрезеніус Кабі Дойчланд ГмбХ.

Місцезнаходження.

Вул. Ельзе-Крьонер-штрассе 1, 61352 Бад Гомбург, Німеччина.